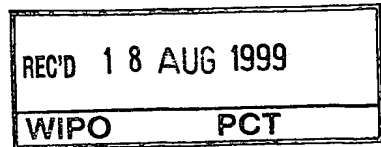




FR 99/1828



E3U

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **06 AOUT 1999**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

**DOCUMENT DE
PRIORITÉ**
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA REGLE
17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Réserve à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES 05/08/98
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 98 10076
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 75
DATE DE DÉPÔT 5 AOUT 1998

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET REGIMBEAU
26, Avenue Kléber
75116 PARIS

n° du pouvoir permanent 237270 D17660 ???P
références du correspondant 01 45 00 92 02
téléphone

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande
de brevet européen

☐ demande initiale

☐ brevet d'invention

☐ certificat d'utilité n°

date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé

☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐

oui

☐

non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Modèle animal présentant une déficience de la mémoire et/ou des troubles comportementaux

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

FONDATION JEAN DAUSSET-CEPH

Forme juridique

FONDATION DE DROIT PRIVE

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s)

27, rue Juliette Dodu, 75010 PARIS

Pays

FR

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐

requis pour la 1ère fois

☐

requis antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire)

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

92-1001

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 10076

TITRE DE L'INVENTION :

**Modèle animal présentant une déficience de la mémoire et/ou
des troubles comportementaux**

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

**FONDATION JEAN DAUSSET-CEPH
27, rue Juliette Dodu, 75010 PARIS**

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

**AMSON Robert
10, rue Gay Lussac
75005 PARIS, FR**


**LASSALLE Jean-Michel
Le Gay
31450 MONTBRUN-LAURAGAIS, FR**

**TELERMAN Adam
12, rue de la Chaise
75007 PARIS, FR**

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

29 juillet 1999

 **CABINET REGIMBEAU**
321169

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDEICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
10, 11			9	28/12/98	05 JAN. 1999 - SR

La présente invention concerne un modèle animal présentant une
5 déficience de la mémoire et/ou des troubles comportementaux liés à l'anxiété. Elle
concerne également l'utilisation de ce modèle animal pour le criblage et la
caractérisation de molécules susceptibles d'agir sur la mémoire et/ou l'anxiété.
Elle propose également l'utilisation d'un composé ou d'une composition pour la
préparation d'un médicament destiné auxdits traitements.

10 Les inventeurs ont en effet établi une relation entre un défaut de
fonctionnalité de la voie moléculaire du gène p53 d'une part et des troubles de la
mémoire et/ou comportementaux liés à l'anxiété d'autre part.

Alors que le rôle du gène p53 en tant que suppresseur de tumeurs a
largement été établi par une série d'études (Levine et al., 1991 ; Eliyahu et al.,
15 1989 ; Michalovitz et al., 1990 ; Hollstein et al., 1991), les investigations sur les
souris déficientes en p53 succombant rapidement à la néoplasie ont contribué à
renforcer cette observation (Donchower et al., 1992). De façon intéressante, à un
niveau particulier de leur développement, une partie significative de ces souris
présente des altérations majeures incluant la fermeture anormale du tube neural
20 (Sah et al., 1995 ; Armstrong et al., 1995) conduisant à une exencéphalie et
ensuite une anencéphalie.

Les inventeurs se sont donc attachés à étudier des souris présentant
une déficience au niveau de leur gène p53 mais nées avec un système nerveux
central (CNS) intègre. Aucune étude précédente n'a décrit une quelconque
25 anomalie histopathologique flagrante, cependant, ceci n'exclut pas le fait que le
gène p53 non fonctionnel puisse influencer, à un niveau moléculaire, les voies de
transduction donnant lieu à un fonctionnement anormal du système nerveux
central.

Les inventeurs se sont donc attachés à déterminer si des souris homozygotes ou hétérozygotes quant à la déficience de leur gène p53 présentaient une quelconque particularité au niveau de leur comportement neurologique et cognitif.

5 Deux groupes d'animaux ont été étudiés, de jeunes souris homozygotes p53-/- (c'est-à-dire dont les deux allèles du gène p53 ne sont pas fonctionnels) et des souris adultes hétérozygotes p53-/+ (dont un seul des deux allèles du gène p53 n'est pas fonctionnel). Ce choix a été dicté par le fait que les souris p53-/- homozygotes (ou souris dites « knock out ») développent des
10 tumeurs à un stade précoce de leur vie tandis que les souris hétérozygotes développent des tumeurs plus tardivement. Les expérimentations ont donc été réalisées pendant une période de temps où l'animal n'est pas malade puisque les souris portant des tumeurs peuvent avoir un comportement anormal ne résultant pas d'un dysfonctionnement neurologique mais plutôt du fait qu'elles souffrent de
15 leurs tumeurs. Les souris déficientes au niveau de leur gène p53 et utilisées dans le cadre de présente invention sont commercialisées par TACONIC FARMS, USA.

Deux tests ci-dessous présentés en détail ont été réalisés, à savoir la piscine de Morris et l'Open-Field.

Le test de la piscine de Morris (Morris et al., 1981, Morris et al.,
20 1984), dans lequel l'apprentissage spatial et la mémoire sont évalués, a été utilisé avec succès dans des études récentes notamment sur des souris modèles présentant les symptômes de la maladie d'Alzheimer (Nalbantoglu et al., 1997, Hsiao et al., 1996).

Dans le test de l'Open-Field, des paramètres comportementaux sont
25 mesurés (Archer et al., 1973, Walsh et al., 1976). Cette procédure a déjà été utilisée dans le cadre de l'évaluation du profil psychologique de souris présentant un comportement associé à la peur (Gershenfeld et al., 1997) ainsi que pour étudier les effets sur le comportement du gène inactivé codant pour le récepteur de l'œstrogène (Ogawa et al., 1997).

Ces tests ont été réalisés en « aveugle » en ce qui concerne l'âge et le génotype des souris.

La figure 1 rend compte des résultats obtenus par le test de la piscine de Morris. Il rend compte de l'indice de biais spatial en fonction du génotype des souris. Les figures 1a et 1b concernent les souris jeunes homozygotes p53^{-/-} et les figures 1c et 1d concernent les souris hétérozygotes adultes p53^{-/+}. Dans les deux cas, l'index de biais spatial est calculé immédiatement après l'apprentissage de la composante procédurale du test puis quinze jours après sans entraînement supplémentaire.

La figure 2 rend compte des résultats obtenus par le test de l'Open-Field consistant à compter le nombre de fois où la souris traverse la partie centrale du champ sachant que l'anxiété qu'elle peut manifester est susceptible de l'en empêcher. Les figures 2a et 2b rendent compte d'une part des résultats obtenus relativement au comportement des souris contrôle et des souris homozygotes p53^{-/-} et, d'autre part par comparaison du comportement des souris contrôle avec les souris hétérozygotes p53^{-/+}.

Les figures 1e et 2e concernent l'analyse de la variance (ANOVA) au moyen d'un schéma de mesures répétées, relativement au comportement des souris. La corrélation au carré (r^2) a été calculée pour expliquer la part de la variance résultant de la déficience du gène p53.

Résultats du test de la piscine de Morris

Les jeunes souris p53^{-/-} et les souris adultes p53^{-/+} satisfont au test d'une manière comparable aux souris contrôle à âge égal. Ceci indique que l'apprentissage spatial de ces souris n'est pas affecté par une quelconque déficience de leur gène p53 (figure 1a et 1c). De façon à mesurer la mémoire de ces souris, elles ont à nouveau été soumises au test de la piscine de Morris après une période de deux semaines et sans entraînement supplémentaire. Les jeunes souris p53^{-/-} présentent un index spatial plus faible mais pas significativement différent de celui montré par les souris contrôle à âge égal (figure 1b). D'une autre

côté, les souris adultes p53-/+ présentent un index spatial significativement inférieur à celui présenté par les souris contrôle (figure 1d).

Ces résultats montrent qu'une déficience de la mémoire est présente dans ce groupe d'animaux, puisque le véritable niveau de l'index spatial, après une période de quinze jours, dépend seulement de leur capacité à se remémorer le test. Un examen histologique du cerveau des souris adultes p53-/+ a été réalisé mais n'a pas révélé d'anomalie (donnée non montrée). Le fait que cette déficience de la mémoire soit seulement visible chez la souris adulte p53-/+ et pas chez la jeune souris p53/- suggère qu'un facteur dépendant de l'âge, c'est-à-dire l'étape de maturation du cerveau, peut jouer un rôle dans la détection de la déficience de la mémoire. Quand bien même la plupart des études de ce type visant à détecter des anomalies comportementales ou au niveau de la mémoire, dans les maladies neurodégénératrices, sont réalisées sur des souris adultes, des souris homozygotes adultes ne pourraient pas être étudiées en raison du développement tumoral et c'est la raison pour laquelle l'étude a porté sur des souris hétérozygotes.

Résultats du test de l'Open-Field

Les jeunes souris p53/- (figure 2a) et adultes p53-/+ (figure 2c) montrent un nombre significativement inférieur de traversées du secteur central comparé au groupe de souris contrôle à âge égal. Puisque le nombre de traversées

En conclusion, ces expérimentations indiquent que l'expression intacte de p53 est nécessaire pour assurer les fonctions complexes du système nerveux central. Ces fonctions incluent la mémoire à long terme et un comportement standard dans des situations anxiogènes. Le mécanisme précis selon lequel la perte de la fonctionnalité de p53 interfère avec la mémoire et le comportement peut être dû à une dérégulation de la voie métabolique p53 au niveau moléculaire.

Ainsi, de façon surprenante, les inventeurs ont mis en évidence qu'une souris déficiente au niveau de son gène p53 présentait des troubles de la mémoire et/ou des troubles comportementaux tels que l'anxiété.

Par conséquent, la présente invention concerne un modèle animal, et en particulier une souris, présentant une déficience de la mémoire, l'animal en question ayant l'un au moins des allèles de son gène p53 non fonctionnel. C'est le cas des souris p53-/+.

Le modèle en question peut en outre présenter des troubles du comportement tels que l'anxiété, et dans ce cas, ce sont les deux allèles du gène p53 de l'animal qui ne sont pas fonctionnels. C'est le cas des souris homozygotes p53-/-, mais également comme indiqué plus haut, des souris p53-/+ qui présentent également des troubles comportementaux dans une situation anxiogène.

Ainsi, le modèle animal en question peut être utilisé pour le criblage de molécules susceptibles de présenter une activité anxiolytique et/ou de restaurer au moins en partie la mémoire.

En effet, après avoir fait subir un quelconque test d'apprentissage à des souris p53-/+ , on sait que deux semaines après, elles présentent une déficience de la mémoire. On les traite alors avec une molécule (de préférence soupçonnée d'agir sur la mémoire), et on soumet à nouveau les souris traitées audit test. La molécule ne sera retenue pour des investigations supplémentaires que si elle a permis de restaurer significativement la mémoire desdites souris.

Dans le cadre de tests classiquement effectués dans ce domaine, le modèle animal conforme à l'invention peut également être utilisé pour déterminer

les caractéristiques d'une molécule dont on sait déjà qu'elle est susceptible d'agir sur l'anxiété et/ou la mémoire, les caractéristiques concernant la pharmacodynamie, la pharmacocinétique, la toxicité de ces molécules...

Enfin, la présente invention concerne également l'utilisation d'un agent induisant la voie métabolique du gène p53, que ce soit en amont ou en aval de celui-ci, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles de la mémoire et/ou de l'anxiété. En effet, le gène p53 intervient dans une cascade de gènes interagissant les uns avec les autres. L'équilibre de cette cascade est le propre d'un « état normal » se caractérisant par un contrôle de la croissance cellulaire et du processus d'apoptose. Il peut donc être intéressant de pouvoir agir à différents niveaux de la voie moléculaire du gène p53 en fonction du résultat recherché.

Par conséquent, la présente invention concerne également le cas où la susdite induction de la voie métabolique du gène p53 est une induction de l'expression d'un gène activé ou inhibé par le gène p53.

En particulier, l'agent ci-dessus mentionné peut présenter en outre une activité anti-tumorale par l'activation de la voie métabolique ou moléculaire du gène p53. Cet agent peut par exemple être le produit de l'expression de l'un des gènes intervenant dans la cascade ci-dessus mentionnée.

L'invention ne se limite pas à la description ci-dessus et les résultats obtenus dans le cadre des susdites expérimentations seront mieux compris au moyen de la présentation ci-dessous des deux tests auxquels ont été soumises les souris.

25

METHODES : Mesures comportementales

La piscine de Morris (Morris, 1981). La piscine circulaire en PVC couleur ivoire de 70 cm de diamètre et 30 cm de hauteur, est remplie d'une eau à $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$, colorée en blanc par adjonction de colorant Opacifier 631®, jusqu'à

une hauteur de 12 cm en dessous du bord de la paroi. Une plate-forme circulaire de 5 cm de diamètre servant de but est immergée sous 0,5 cm d'eau, à 7 cm de la paroi. Le dispositif est placé dans une pièce rectangulaire. Deux repères rectangulaires (50 x 30 cm), un noir et un rayé noir et blanc, sont accrochés sur

5 deux murs adjacents, à 1,5 mètre de la piscine. Une caméra vidéo, placée à la verticale de la piscine permet d'enregistrer les trajets des souris sur un magnétoscope en vue de les analyser ultérieurement. L'expérimentateur est dissimulé derrière un rideau blanc. Placées dans l'eau, face à la paroi, dans un quadrant qui varie de manière pseudo-aléatoire d'un essai à l'autre, les souris

10 doivent apprendre à naviguer vers la plate-forme en utilisant les indices visuels distaux disponibles dans la pièce. Après une séance d'entraînement de trois essais destinée à l'apprentissage de la composante procédurale du test, les souris sont soumises à trois essais consécutifs par jour pendant 4 jours. Le temps maximum autorisé pour atteindre la plate-forme a été fixé à 60 secondes. Si une souris ne

15 peut atteindre la plate-forme dans ce laps de temps, elle est guidée jusqu'à elle par l'expérimentateur. La somme des trois temps de latence constitue le score de la séance. Après le dernier essai de la troisième séance, la souris est soumise à un test de biais spatial destiné à vérifier la précision de l'apprentissage spatial. La plate-forme est alors retirée du dispositif et la souris, partant du quadrant opposé,

20 doit nager à sa recherche pendant une minute. Le trajet est enregistré au magnétoscope et un indice de biais spatial est alors calculé. Il correspond à la différence du nombre de franchissement d'un anneau de 8 cm entourant la position de la plate-forme et du nombre moyen de franchissements des trois anneaux placés symétriquement dans les trois autres quadrants. Un autre test de biais spatial est

25 effectué après un délai de 15 jours sans entraînement supplémentaire.

Open-field (Archer, 1973 ; Walsh et Cummins, 1976). Les souris sont introduites individuellement dans un cylindre en PVC gris de 40 cm de diamètre et 30 cm de hauteur, placé sur une feuille de papier blanc au travers de laquelle on peut distinguer les traits qui divisent le plancher de l'open-field en 7 secteurs de

même surface (1 secteur central et 6 secteurs périphériques). Ce dispositif, éclairé par une lumière blanche diffusant à travers un verre dépoli (125 lux) constitue pour la souris une situation modérément anxiogène. Les souris sont soumises à trois séances quotidiennes de 15 minutes, espacées de 45 minutes et ce, pendant 4
5 jours consécutifs. Les mesures comportementales sont effectuées pendant les 5 premières minutes de chaque séance. Elles consistent essentiellement à compter le nombre de fois où la souris « s'enhardit » à s'éloigner des parois latérales du cylindre pour traverser le secteur central de l'Open-Field.

REFERENCES

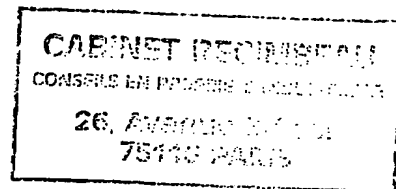
- Amson, R., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 3953-3957 (1996)
- Archer, J. *Animal Behaviour* **21**, 205-235 (1973)
- 5 Armstrong, J.F., Kaufman, M.H., Harrison, D.J. and Clarke, A.R. *Curr. Biol.*, **5**, 931-936 (1995)
- Chapillon, P. and Roullet, P. *Developmental Psychobiology* **29**, 529-545 (1996)
- Donchower, L.A. et al. *Nature* **356**, 215-221 (1992)
- Eliyahu, D., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**, 8763- (1989)
- 10 Gershenfeld, H.K. and Paul, S.M. *Genomics* **46**, 1-8 (1997)
- Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B., Harris, C ; C. *Science* **253**, 49-53 (1991)
- Hsiao, K. et al *Science* **274**, 99-102 (1996)
- Levine, A.J., Momand, J. and Finlay, C.A., *Nature* **351**, 453- (1991)
- 15 Michalovitz, D., Halevy, O. and Oren, M. *Cell* **62**, 671- (1990)
- Morris, R.G. M. *Learning & Motivation* **12**, 239-260 (1981)
- Morris, R.G. M. *J. Neurosci. Meth.* **11**, 47-60 (1984)
- Nalbantoglu, J. et al. *Nature* **387**, 500-505 (1997)
- Nemani, M., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 9039-9042 (1996)
- 20 Ogawa, S., Lubahn, D.B., Korach, K.S. and Pfaff, D.W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 1476-1481 (1997)
- Roperch J.P., Álvaro V., Prieur S., Tuynder M., Nemani M., Lethrosne F., Piouffre L., Gendron M.G., Israeli D., Dausset J., Oren M., Amson R., and Telerman A. Inhibition of Presenilin 1 expression is promoted by p53 and p21WAF-1 and results in apoptosis and tumor suppression. *Nature Medicine* **4** : 835-838
- 25 Sah, V.P. et al. *Nat. Genet.* **10**, 175-180 (1995)
- Walsh, R.N. and Cummins, R.A. *Psychological Bulletin* **83**, 482-504 (1976)

REVENDICATIONS

- 1- Modèle animal présentant une déficience de la mémoire.
- 2- Modèle animal selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'animal est
5 une souris.
- 3- Modèle animal selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'au moins l'un des allèles du gène p53 de l'animal n'est pas fonctionnel.
- 4- Modèle animal selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que l'animal présente en outre des troubles du comportement tels que l'anxiété.
- 10 5- Modèle animal selon la revendication 4, caractérisé en ce que les deux allèles du gène p53 de l'animal ne sont pas fonctionnels.
- 6- Utilisation d'un modèle animal selon l'une des revendications 1 à 5 pour le criblage de molécules susceptibles de présenter une activité anxiolytique.
- 7- Utilisation d'un modèle animal selon l'une des revendications 1 à 5 pour
15 déterminer les caractéristiques d'une molécule présentant une activité anxiolytique, telles que la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la toxicité.
- 8- Utilisation d'un modèle animal selon l'une des revendications 1 à 3, pour le criblage de molécules susceptibles de restaurer, au moins en partie, la
20 mémoire.
- 9- Utilisation d'un modèle animal selon l'une des revendications 1 à 3, pour déterminer les caractéristiques d'une molécule capable de restaurer, au moins en partie la mémoire, telles que la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la toxicité.
- 25 10- Utilisation d'un agent induisant la voie métabolique du gène p53, en amont ou en aval dudit gène, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles de la mémoire et/ou de l'anxiété.

- 11- Utilisation d'un agent selon la revendication 10 dans laquelle l'induction de la voie métabolique du gène p53 est une induction de l'expression d'un gène activé par le gène p53.
- 12- Utilisation d'un agent selon la revendication 10 dans laquelle l'induction de la
5 voie métabolique du gène p53 est une induction de l'expression d'un gène inhibé par le gène p53.
- 13- Utilisation d'un agent selon l'une des revendications 10 à 12, caractérisée en ce que ledit agent présente de plus une activité anti-tumorale par l'activation de la voie métabolique du gène p53.

ORIGINAL



REVENDECATIONS

- 1- Modèle animal présentant une déficience de la mémoire, caractérisé en ce qu'au moins l'un des allèles du gène p53 dudit animal n'est pas fonctionnel.
- 5 2- Modèle animal selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'animal est une souris.
- 3- Modèle animal selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé par le fait que l'animal présente en outre des troubles du comportement tels que l'anxiété.
- 4- Modèle animal selon la revendication 3, caractérisé en ce que les deux allèles
10 du gène p53 de l'animal ne sont pas fonctionnels.
- 5- Utilisation d'un modèle animal selon l'une des revendications 1 à 4 pour le criblage de molécules susceptibles de présenter une activité anxiolytique.
- 6- Utilisation d'un modèle animal selon l'une des revendications 1 à 4 pour déterminer les caractéristiques d'une molécule présentant une activité
15 anxiolytique, telles que la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la toxicité.
- 7- Utilisation d'un modèle animal selon l'une des revendications 1 et 2, pour le criblage de molécules susceptibles de restaurer, au moins en partie, la mémoire.

- 11- Utilisation d'un agent selon la revendication 9 dans laquelle l'induction de la voie métabolique du gène p53 est une induction de l'expression d'un gène inhibé par le gène p53.
- 12- Utilisation d'un agent selon l'une des revendications 9 à 11, caractérisée en ce que ledit agent présente de plus une activité anti-tumorale par l'activation de la
- 5 voie métabolique du gène p53.

FIGURE 1

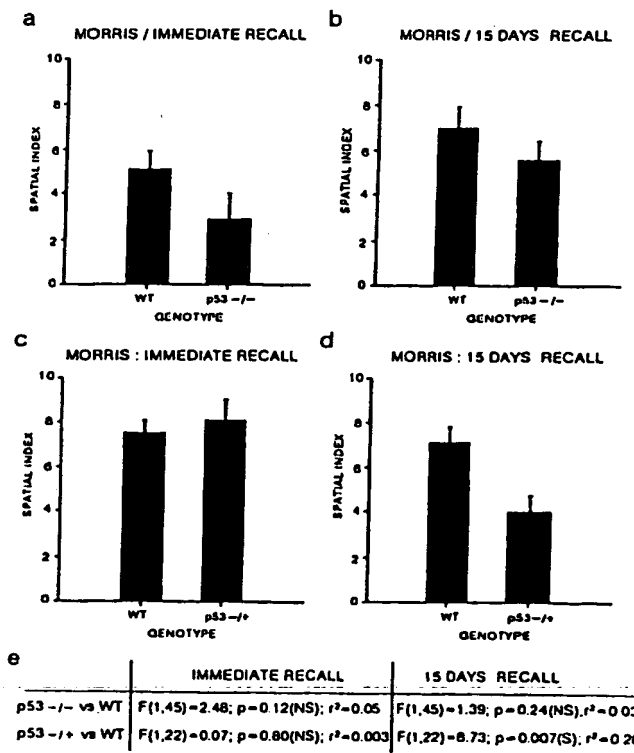


FIGURE 2

